

Addition of Hyperbaric Oxygen Therapy vs Medical Therapy Alone for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. A Systematic Review and Meta-analysis. Tae-Min Rhee et al. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2018; 144(12): 1153-1161.

Palmira Pérez, Miguel Ángel García

9 –MAYO - 2019

Pérdida de audición súbita idiopática: subconjunto de la pérdida de audición súbita que ocurre en un periodo de 72 horas, de al menos 30 dB identificados en 3 o más frecuencias consecutivas. Causa discomfort y riesgo de accidentes por la alteración de la percepción espacial. Un tratamiento precoz podría mejorar dramáticamente la calidad de vida. Tratamientos habituales en estos enfermos: corticoides, agentes antiviricos, vasodilatadores y O2terapia hiperbárica; la última puede aliviar el edema y la isquemia, puede promover la mejoría de la audición, pero hay limitada evidencia que apoye definitivamente que el O2 hiperbárico mejora el pronóstico de la sordera neurosensorial súbita.

PREGUNTAS PARA EVALUACIÓN DE REVISIONES SISTEMÁTICAS

A. ¿Son válidos los resultados de la revisión?

Preguntas de eliminación

1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?.....SÍ

Un tema debe estar definido en términos de: P (población), I (intervención), O (resultados “outcomes” considerados)

- P: Pacientes con pérdida de audición neurosensorial súbita idiopática (SSNHL). Estudios clínicos:
 - o Realizados antes de febrero 2018
 - o Resultados definitivamente reportados, incluidos la recuperación completa de audición y cualquier recuperación de audición o recuperación completa de la audición.
 - o Se usó una definición clínica clara del SSNHL.
- I: comparación de oxigenoterapia hiperbárica (HBOT) + tratamiento médico (MT) versus MT solo. Incluidos tratamientos con corticoides sistémicos y/o intratimpánicos en la rama de MT
- O: 1ario recuperación completa de audición; 2ario, cualquier recuperación de la audición, y ganancia de audición absoluta.

2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?-----SÍ

El mejor tipo de estudios es el que: se dirige a la pregunta objeto de la revisión, y tiene un diseño apropiado para la pregunta.

- Se trata de una revisión sistemática sobre efectividad; por lo tanto, incluye estudios de intervención: ensayos clínicos y estudios observacionales.
- Estudios elegibles en el metaanálisis: realizados antes de febrero de 2018, resultados reportados definitivos entre los que se incluye recuperación completa de la audición o ganancia absoluta de audición, comparando O2terapia hiperbárica + tratamiento médico versus tratamiento médico, e incluidos en el tratamiento médico tratamiento con corticoides sistémicos y/o intratimpánicos, y con una definición clara de SSNHL. Se excluyeron artículos sin comparados o sin grupo control.
- Da la impresión de que empezaron a buscar ensayos clínicos; y que, ante el escaso número de ensayos obtenidos, han ampliado la búsqueda a estudios observacionales de cohortes. Podríamos comprobar

este supuesto en el Suplemento –colgado en web- o en una publicación media sobre el planteamiento del trabajo –clinical trials register <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> y <https://clinicaltrials.gov/>

Preguntas de detalle

3. ¿Estaban incluidos los estudios importantes y relevantes?-----SÍ

Busca: ¿qué bases de datos bibliográficas se han usad? ¿seguimiento de referencias? ¿contacto personal con expertos? ¿búsqueda también de estudios no publicados? ¿búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés?

- El planteamiento inicial a cualquier revisión sistemática debe ser la búsqueda exhaustiva de todo trabajo relacionado con nuestro objetivo, tanto lo publicado como lo no publicado –intentando sortear el posible sesgo de publicación-. Por eso, debemos realizar todas tareas especificadas en las pistas de esta pregunta.
- Se realiza una búsqueda sistemática en varias bases de datos: Medline, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, hasta febrero de 2018 para estudios publicados y no publicados. Se echa de menos buscar en 2 fuentes accesorias: el registro de ensayos clínicos antes citado, y en alguna base de datos china.
- Examen manual de citas referenciadas en artículos (literatura gris), revisiones recientes, editoriales y metaanálisis.
- No se aclara si se realiza búsqueda de información preguntando a expertos.
- Ninguna restricción por idioma, periodo de estudio o tamaño de la muestra/población.
- Estrategia de búsqueda en el Apéndice.

4. ¿Los autores de la revisión han hecho lo suficiente para valorar la calidad de los estudios incluidos? SÍ

Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han identificado. La falta de rigor puede afectar el resultado de los estudios.

Se usó un formulario para recoger las siguientes características de los estudios: diseño, número de pacientes, protocolo de tratamiento (O2 hiperbáricos + tratamiento médico vs tratamiento médico), definición de los resultados, protocolos de tratamiento y características demográficas de los pacientes. Los ensayos clínicos se valoraron con la herramienta de la colaboración Cochrane para valorar el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos, y los estudios prospectivos no aleatorizados se valoran con las recomendaciones/listas de comprobación de la escala de Ottawa-Newcastle (NOS) y la Strengthening the Reporting of the Observational Studies in Epidemiology (STROBE). Dos autores valoraron la elegibilidad del trabajo para su inclusión en el metaanálisis. Las dudas se resolvieron con discusión.

Queda la duda de si se hace una valoración de calidad de cada trabajo incluido: los 6 aspectos que valora la herramienta (toolkit) de valoración de sesgo de la colaboración Cochrane para los ensayos clínicos, con valoración individual de cada estudio de estos aspectos (cegamiento adecuado, ocultación de secuencia de aleatorización, sesgo de reporte de resultados, etc), con valoración cromática (adecuada VERDE, inadecuada ROJO, no valorable AMARILLO) de cada estudio; y de los aspectos de calidad de las herramientas NOS y STROBE de los estudios observacionales.

5. Si se han combinado los resultados de la revisión, ¿era razonable hacerlo?-----CON DUDAS

Considera si: los resultados de los estudios eran similares entre sí; los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados; están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados.

Pensamos que los autores deben realizar una búsqueda en la que obtienen pocos ensayos clínicos, y más estudios observacionales (no muchos prospectivos, y más retrospectivos). Han debido realizar un análisis de cada grupo por separado, y al encontrar cierta consistencia o concordancia, se han animado a hacer un análisis conjunto de todos los estudios juntos. Al consultar la tabla de características de estudios seleccionados (página 1156) se encuentra mucha heterogeneidad en la intervención (dosis, duración del tratamiento) o en el seguimiento. Como hallazgos, no se encuentra ningún trabajo en el que sólo se use corticoide intratimpánico.

Se plantea de entrada un modelo de efectos aleatorios, ya que los estudios incluidos son heterogéneos en términos de población en estudio y protocolo; se realizaron también cálculos del modelo de efectos fijos para valorar su similaridad. También se realizó análisis de heterogeneidad (de subgrupos) en función de la estrategia de oxigenoterapia hiperbárica (de rescate vs tratamiento inicial), duración total de la oxigenoterapia, máxima presión durante la terapia, y el punto de evaluación de la respuesta. Tiene sentido evaluar toda la información de resultados, pero estratificada de forma lógica.

B. ¿Cuáles son los resultados?

6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?

7. ¿Cuán precisos son los resultados?

Busca o calcula los intervalos de confianza.

Considera: si tienes claros los resultados últimos de la revisión; ¿cuáles son? (numéricamente, si es apropiado); ¿cómo están expresados los resultados? (NNT, odds-ratio, etc)

- Gráfico de flujo: citas encontradas al principio 194; tras ir depurando, se queda finalmente con 19 estudios (N=2401 pacientes).
- La evaluación del resultado primario (recuperación total de la audición) se muestra en la figura 2. Se trata de estudios pequeños, con resultados poco significativos individualmente (casi todos los estudios que muestran beneficio de la terapia incluyen en su valoración por intervalo de confianza la unidad, y hay un trabajo ciertamente numeroso –Liu 2011, N=465 pacientes- en el que se observa beneficio en la rama sin O2 hiperbárico.
- De 3 ensayos clínicos, sólo 1 (Cekin 2009) tiene una valoración del resultado primario. Del resto de estudios incluidos, observacionales, pocos son prospectivos (2). Lo que quiere decir que el nivel de evidencia en el que se apoya este resultado es bajo.
- O2terapia hiperbárica es un tratamiento de rescate en 7 estudios.
- Aplicación del modelo de efectos aleatorios –al ser los estudios incluidos heterogéneos desde el punto de vista clínico y también por heterogeneidad estadística ($I^2 = 79,7\%$). Se presentaron resultados finales con OR e IC al 95%. Se recogieron resultados de 19 trabajos que incluyeron 2401 enfermos. El seguimiento medio es variable, de semanas a meses. El tiempo medio de instauración de la hipoacusia / SSNHL es de 3-48,2 días.
- En esa figura 2 el resultado final es una OR 1,61 (IC 95% 1,05 – 2,44); es decir, aproximadamente un aumento del porcentaje de enfermos con recuperación completa de audición del 61% (con una estimación por intervalo de confianza que va desde una mejoría del 5% al 144%). Se puede calcular con la calculadora de CHIMO PRIMO el NNT de la intervención: probabilidad de recuperación de audición en los 2 grupos 29,4 y 20,7; RAR 8,7% - - - NNT = $1/0,087 = 11,5 \dots 11$ (IC 95% 20-8). De todos modos, con esa gran heterogeneidad clínica y estadística no sería un dato aplicable en la práctica.

- En la figura 2B se muestra cualquier recuperación de audición. Los resultados son análogos: Resultado final OR 1,43 (IC 95% 1,20 – 1,67) (67,6 vs 49%, RAR = 18,5% - - NNT = 1/0,185 = 5,4
- En la figura 2c del Apéndice se describe una diferencia de medias ponderada de ganancia auditiva: 8,74 dB (IC 95% 5,05-12,43).
- En los análisis de subgrupos realizados se obtienen resultados análogos. Aparentemente la mejoría de audición es mayor en enfermos con pérdida de audición basal de grave a profunda.

Indice	Fase/etapa	Nº de estudios incluidos: 14	Grupo experimental			Grupo control			OR	IC 95%	z	p	Peso (%)	
			Evento	No evento	Total	Evento	No evento	Total						
1			18	16,0	34	13	17,0	30	1,47	0,55 a 3,95	0,77	0,44350	5,3	
2			23	33,0	56	10	150,0	160	10,45	4,55 a 24,04	5,53	0,00000	2,5	
3			11	26,0	37	4	13,0	17	1,38	0,37 a 5,17	0,47	0,63733	3,1	
4			21	34,0	55	3	22,0	25	4,53	1,21 a 17,01	2,24	0,02526	2,1	
5			12	55,0	67	16	47,0	63	0,64	0,28 a 1,49	1,03	0,30138	11,0	
6			21	15,0	36	11	10,0	21	1,27	0,43 a 3,76	0,44	0,66245	4,7	
7			1	47,0	48	1	43,5	44	1,85	0,06 a 56,57	0,35	0,72415	0,4	
8			26	35,0	61	11	47,0	58	3,17	1,38 a 7,28	2,73	0,00637	5,3	
9			17	95,0	112	116	237,0	353,0	0,37	0,21 a 0,64	3,51	0,00045	38,6	
10			58	42,0	100	20	80,0	100,0	5,52	2,94 a 10,38	5,31	0,00000	6,8	
11			1	22,0	23	1	20,5	21,0	1,86	0,06 a 58,57	0,35	0,72341	0,4	
12			1	14,0	15	1	29,5	30,0	4,21	0,13 #####	0,62	0,41433	0,3	
13			16	141,0	157	10	150,0	160,0	1,70	0,75 a 3,88	1,27	0,20520	7,2	
14			38	48,0	86	27	58,0	85,0	1,70	0,91 a 3,17	1,67	0,09546	12,3	
15														
30														
Total:			264,0	623,0	887,0	242,5	924,5	1.167,0						
Tasa de eventos:			29,76%			20,78%								
Pooled odds-ratio (Mantel-Haenszel):									1,65	1,32 a 2,05	4,47	0,00001		
Q de heterogeneidad:									70,73	con 13 g.l.	Tasa basal de eventos:	20,80%	NNT: 11	20 a 8
p:									0,00000	(Valorar modelo de efectos aleatorios)	IC 95%			
I ² :									82%	70% a 89%	Índice de tolerancia de Rosenthal:	245		

C. ¿Los resultados son aplicables en tu medio?

8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?

Considera si: los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área; tu medio parece ser muy diferente al del estudio.

- Aparentemente sí. Se incluyen enfermos de estudios italianos, turcos, japoneses, etc. Y la evolución y tratamiento del enfermo debe ser similar al de nuestros enfermos. La frecuencia de enfermos en nuestro servicio de ORL es apreciable (8-10 casos al año).
- La pauta de corticoides aplicable en estos enfermos por parte de los ORL de nuestro hospital también es variable. El tratamiento intratimpánico puede ser a la vez o secuencial respecto al tratamiento sistémico. Pero se recalca la importancia de iniciarlo de forma precoz, para valorar en consulta “al día siguiente”.

9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?

Aparentemente los resultados clínicos sí se han evaluado adecuadamente. Valoran la recuperación de la audición –que es el objetivo principal-. Los riesgos de la terapia en valoración –O2 hiperbárico- parecen escasos.

Pero se echa de menos una evaluación GRADE del asunto. La mayoría de revisiones Cochrane últimamente la llevan a cabo. Se trata de realizar primero una valoración de la calidad de los estudios dirigidos a un resultado concreto, para luego evaluar la aplicabilidad en un paciente concreto. El nivel de evidencia de los ensayos clínicos es mayor, a priori, que el de los estudios observacionales. Pues ciertos elementos en los ensayos clínicos –riesgo de sesgo, imprecisión, inconsistencia frente a otros trabajos similares, sesgo de publicación- pueden rebajar el grado de recomendación; y a la inversa, elementos como estimaciones de efecto (OR, HR) muy elevadas, gradiente dosis/respuesta elevado, o la presencia de factores de confusión en contra del beneficio teórico del tratamiento evaluado, si pese a ellos se consiguen estimaciones muy positivas del efecto suponen

una mejoría del grado de recomendación. El resultado final de esta valoración GRADE es la de una recomendación FUERTE o DÉBIL / A FAVOR ó EN CONTRA del tratamiento valorado. Posiblemente en el caso del metaanálisis evaluado, nos encontremos ante una recomendación muy DÉBIL a su favor.

10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?

Aunque no esté planeado en la revisión, ¿qué opinas?

Parece que sí. Los riesgos son escasos, y los costes del tratamiento hiperbárico tampoco es excesivo; es valorable que la disponibilidad de la cámara hiperbárica en nuestro medio es limitada –cámara en un hospital privado de Valencia, y en el hospital General de Castellón-.

El punto de vista de la utilidad de esta terapia es diferente entre los miembros de ORL. Este trabajo supone un nivel de evidencia MALO, por lo que NO SE RECOMENDARÍA de entrada la oxígeno terapia hiperbárica en los enfermos con pérdida de audición súbita idiopática.

En relación con el escenario:

- El enfermo no parece que tenga un ictus de circulación posterior con bastante seguridad. Al cabo de 3 días una prueba de imagen puede tener una sensibilidad adecuada para confirmar su sospecha. El cuadro más podría ser similar con un cuadro vertiginoso (síndrome de Menière).
- Todos los enfermos con pérdida de audición súbita idiopática se deben tratar. Es una patología en la que iniciar el tratamiento en los primeros días puede contribuir a una mejoría “extra” de enfermos, al margen de los enfermos que mejoran de forma espontánea. La indicación de añadir O2 hiperbárico, como hemos comentado, es bastante discutible.

A RECORDAR LA IMPORTANCIA DEL DIAPASÓN EN LA VALORACIÓN DE LOS CUADROS DE PÉRDIDA SÚBITA DE AUDICIÓN.